

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 529 724**

51 Int. Cl.:

A61K 31/137 (2006.01)
A61K 31/661 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 25/02 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.09.2006 E 10174280 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.11.2014 EP 2295049**

54 Título: **Tratamiento de enfermedades autoinmunes**

30 Prioridad:

09.09.2005 US 715990 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

25.02.2015

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**ALBERT, RAINER;
COOKE, NIGEL GRAHAM;
NUESSLEIN-HILDESHEIM, BARBARA y
WEILER, SVEN**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 529 724 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Tratamiento de enfermedades autoinmunes

Campo de la invención

5 La presente invención se relaciona con un amino alcohol y con derivados de fosfato del mismo, para ser usados en el tratamiento de enfermedades autoinmunes particulares, tales como esclerosis lateral amiotrófica y uveítis.

Antecedentes de la invención

10 La esclerosis múltiple es una enfermedad inflamatoria crónica del sistema nervioso central (SNC) con una causa fisiopatológica desconocida. Las manifestaciones clínicas están asociadas con la infiltración del sistema nervioso central por células inmunocompetentes. Poblaciones de células T específicas dirigidas a neuroantígenos, tales como la proteína básica mielina, pueden ser demostradas en la periferia. Esto sugiere la participación de una respuesta autoinmune en el desarrollo de la enfermedad. Aunque no existe un tratamiento específico para este trastorno autoinmune mediado por células T, los pacientes reciben terapia inmunosupresora incluyendo azatioprina y corticosteroides con el propósito de limitar la extensión del proceso inflamatorio. La terapia inmunosupresora de la esclerosis múltiple, sin embargo, es únicamente parcialmente efectiva, y en la mayoría de los casos únicamente ofrece un retraso en el progreso de la enfermedad a pesar del tratamiento antiinflamatorio e inmunosupresor.

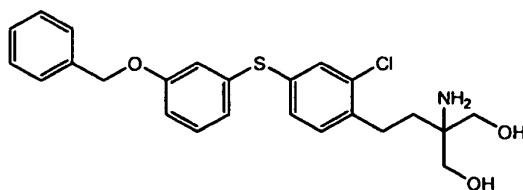
15 Por lo tanto, existe la necesidad de otros agentes terapéuticos que sean efectivos en el tratamiento de la esclerosis múltiple y de otras enfermedades relacionadas incluidas aquellas que involucran daño al tejido nervioso periférico o central mediado por células T, tal como la neuritis periférica, la neuritis óptica y la esclerosis lateral amiotrófica.

20 Ahora se ha encontrado que un amino alcohol tal como el divulgado más adelante tiene un efecto benéfico en el tratamiento de enfermedades autoinmunes tales como esclerosis lateral amiotrófica (enfermedad de Lou Gehrig) o uveítis.

D5 (WO 2005/014525) describe moduladores de S1P con eficacia inmunosupresora que portan una estructura de núcleo de bifenilo rígido o, en algunos casos, biarilo rígido. Por lo tanto, los motivos moleculares tridimensionales de los compuestos del documento D5 son bastante diferentes de los compuestos de la presente invención.

25 Realizaciones

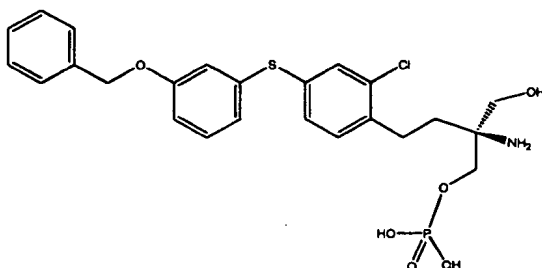
1. La invención proporciona por lo tanto un compuesto de fórmula la,



1a

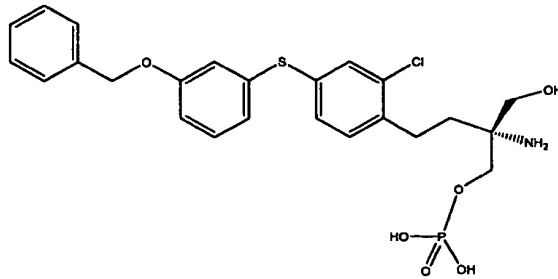
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

o un derivado de fosfato del mismo de fórmula:



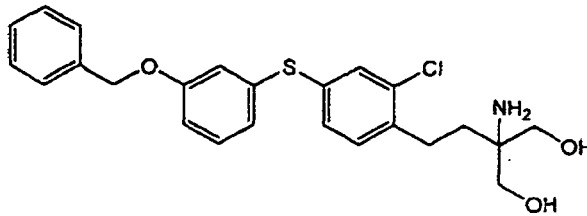
30

o



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como único ingrediente activo para uso en el tratamiento de esclerosis lateral amiotrófica o uveítis.

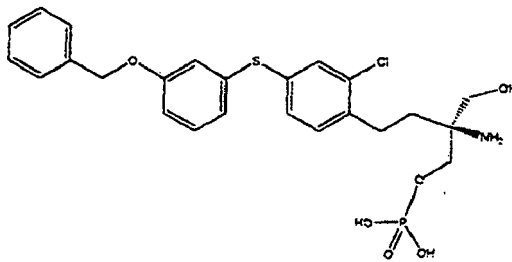
- 5 2. La invención proporciona además un compuesto para uso según la realización 1, que es un compuesto de fórmula la:



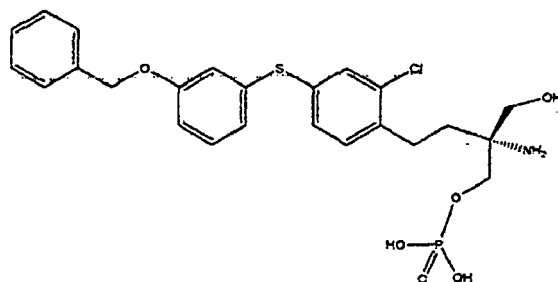
1a

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 10 3. La invención proporciona además un compuesto para uso según la realización 1, que es un compuesto de la fórmula:



o

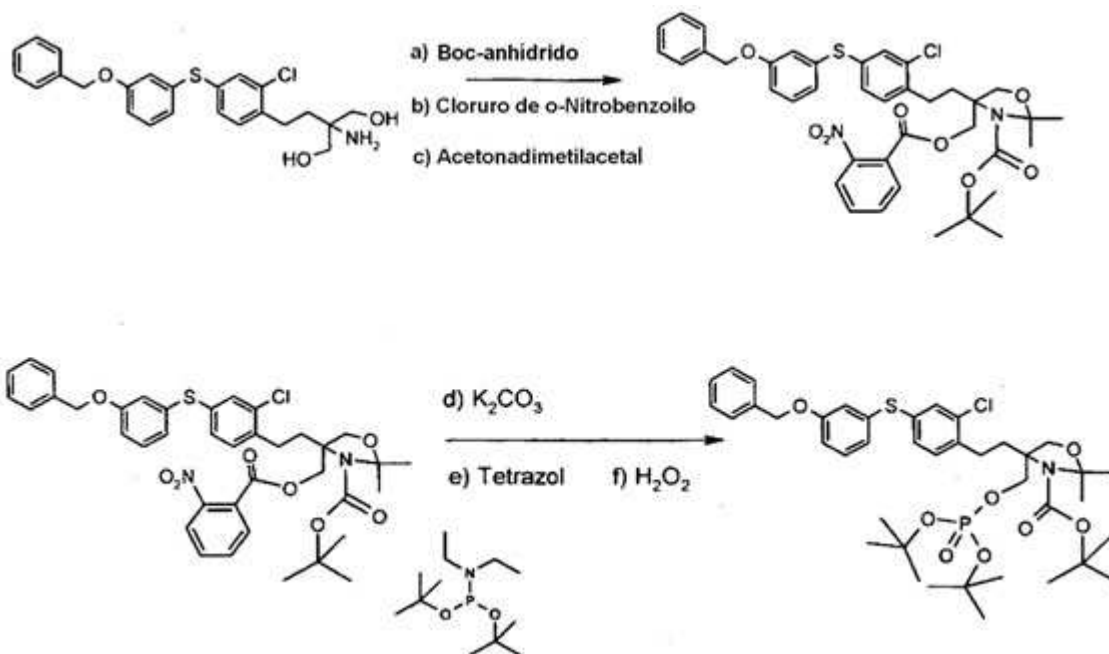


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 15 4. La invención también proporciona un compuesto para uso según la realización 2, en el que el tratamiento es tratamiento de uveítis.

5. La invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula la o un derivado de fosfato del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como único ingrediente activo, según la realización 1, junto con uno o más diluyentes o portadores farmacéuticamente aceptables de los mismos, para uso en un tratamiento según la realización 1.

5 Los derivados fosforilados de compuestos de fórmula (Ia), por ejemplo, éster mono-2-amino-2-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-propilo] de ácido fosfórico, pueden ser preparados utilizando los procedimientos para sintetizar los compuestos fosforilados descritos por ejemplo, en WO 2005/021503 (ver, por ejemplo, las páginas 11 y 12). Los compuestos ópticamente activos de los derivados fosforilados de fórmula (Ia) pueden ser preparados con alta pureza utilizando el procedimiento descrito, por ejemplo, en Hinterding et al., Synthesis, Vol. 11, pp.1667 - 1670
10 (2003). Como ejemplo, un compuesto ópticamente activo de fórmula estructural (Ia), éster mono-2-amino-2-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-propilo] de ácido fosfórico, puede ser preparado como se describe en el esquema siguiente utilizando los procedimientos de Hinterding et al. (2003) supra.



15 a) 1 equivalente del compuesto 1 y 1,2 equivalentes de Boc - anhídrido en dioxano/acetonitrilo o DMF/agua (dependiendo de la solubilidad) + 1,2 equivalentes de NaOH 1 M en agua (temperatura ambiente, durante la noche).

b) 1 equivalente de la etapa a), 1,5 equivalentes de cloruro de 2-nitrobenzoilo y 1,6 equivalentes de piridina en CH_2Cl_2 (temperatura ambiente, durante la noche).

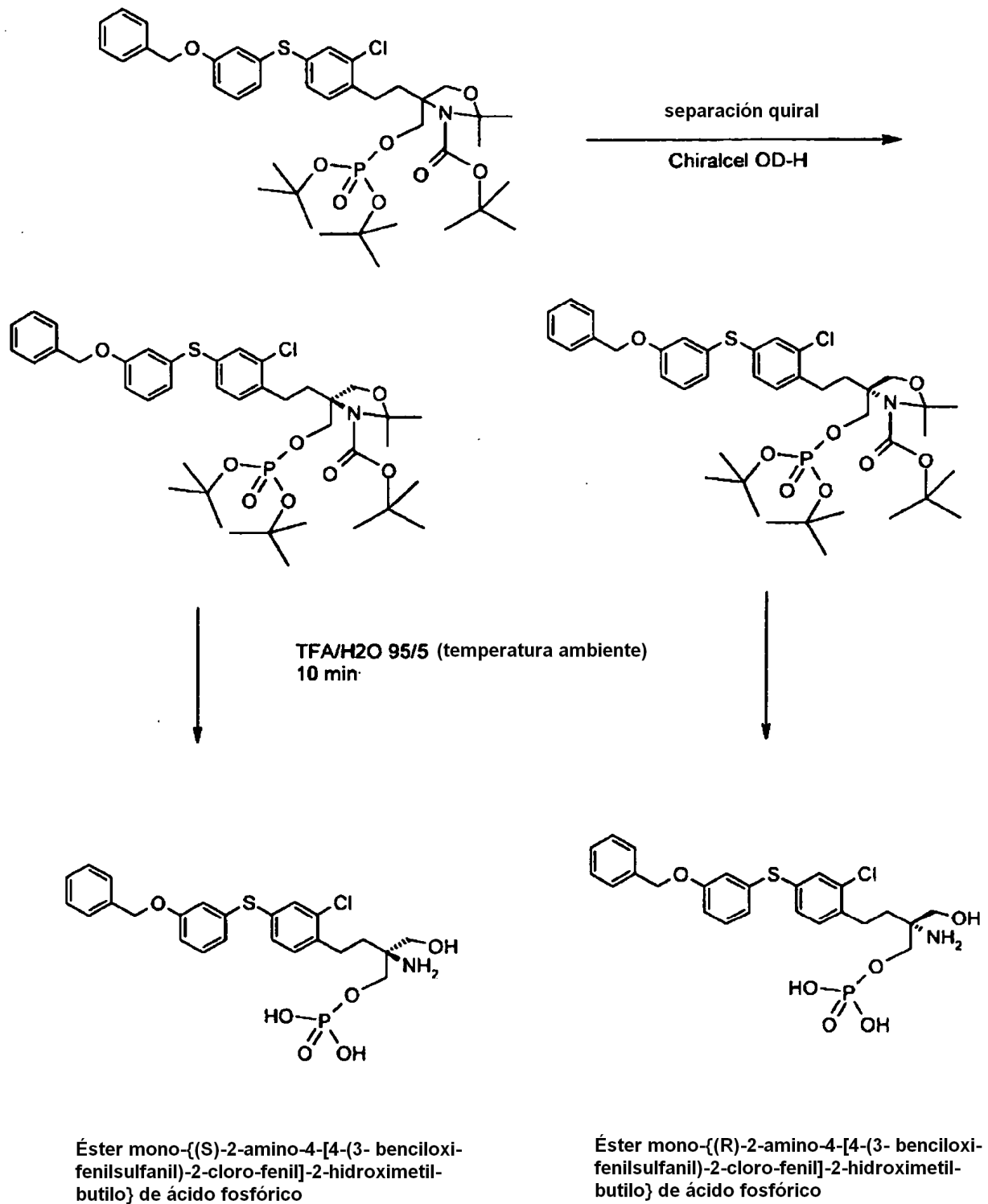
c) 1 equivalente de la etapa b), 3 equivalentes de acetoadimetilacetal y 0,1 equivalentes de p-TsOH \cdot H $_2$ O en tolueno (95°C, 3 horas).

20 d) 1 equivalente de la etapa c) y 0,075 equivalentes de K_2CO_3 (en polvo) en MeOH/THF (1/1) (temperatura ambiente, 4 horas).

e) 1 equivalente de la etapa a), 6 equivalentes de tetrazol (recristalizado a partir de tolueno o de 0,45 M en CH_3CN) y 2 equivalentes de di-t-butildietilfosforamidita en THF seco (temperatura ambiente, 3 horas).

f) 5 equivalentes de H_2O_2 (30%) directamente en la mezcla de reacción de la etapa e) (0°C, 1 hora).

25 Aislamiento: se detiene la mezcla de reacción con tiosulfato de sodio (saturado en agua) y se extrae con acetato de etilo (3 x).



5

Los compuestos de la invención pueden existir en forma libre o de sal, o como un hidrato. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención incluyen sales con ácidos inorgánicos, tales como clorhidrato y bromhidrato, sales con ácidos orgánicos, tales como sales de acetato, trifluoroacetato, citrato, tartrato, metanosulfonato.

Cuando los compuestos de la invención tienen uno o más centros asimétricos en la molécula, tales compuestos deben entenderse como aquellos que abarcan los distintos isómeros ópticos, así como racematos, diastereoisómeros y mezclas de los mismos.

El término “cantidad efectiva” se refiere a una cantidad de un compuesto de la invención que, cuando se la administra a un paciente, es efectiva para tratar una enfermedad autoinmune, esto es, esclerosis lateral amiotrófica (enfermedad de Lou Gehrig) y uveítis. Con respecto al tratamiento de una enfermedad autoinmune, este incluye una reducción de los síntomas de la enfermedad, y cualquier otro de los indicadores conocidos en el arte que demuestren el tratamiento de la enfermedad autoinmune.

La utilidad de los compuestos de la invención en el tratamiento de las enfermedades, trastornos o condiciones como las especificadas aquí anteriormente, puede ser demostrada en métodos de prueba en animales así como en clínica, por ejemplo de acuerdo con los métodos descritos aquí más adelante. El modelo animal más ampliamente utilizado para esclerosis múltiple es encefalomiелitis autoinmune experimental (EAE), con base en características histopatológicas y clínicas compartidas con la enfermedad humana.

Métodos

Modelos animales: El modelo monofásico de encefalomiелitis autoinmune experimental aguda (EAE) y la forma de recaída crónica se considera que son modelos animales instructivos para esclerosis múltiple. EAE puede ser inducida en animales susceptibles por medio de una sola inyección de tejido de SNC o MBP emulsionado en adyuvante completo de Freund en la base de la cola. Una enfermedad paralítica monofásica aguda aparece en cepas susceptibles de rata, por ejemplo, rata Wistar de Lewis, aproximadamente 8 - 11 días después de la sensibilización. Las ratas sintomáticas se recuperan dentro de los siguientes 7 días, pero en otras especies el ataque es usualmente letal. En los modelos de enfermedad de recaída crónica, las ratas experimentan de una a tres recaídas después del ataque agudo de la enfermedad. Estas recaídas son usualmente desde muy suaves hasta severas y se observan en un lapso de 20 - 100 días después del ataque agudo.

1. Modelo de EAE aguda

Se inmunizan ratas hembra de Lewis por medio de una inyección intracutánea en las patas traseras con 0,1 mL de una mezcla de médula espinal de conejillo de Indias y adyuvante completo de Freund [Difco H37 RA] (3,5 g de médula espinal de conejillo de Indias + 3,5 mL de NaCl al 0,9% + 105 mg de M. tuberculosis [Difco H37 RA] + 7 mL de CFA (Difco H37 RA). Se utilizan cinco - diez ratas por grupo y se juzgan los síntomas somáticos en forma diaria en una escala de 0 - 3. Se registra el número de animales enfermos así como el momento de aparición de la enfermedad. Los compuestos de prueba, por ejemplo [Compuesto A: 2-amino-2-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-propano-1,3-diol; Compuesto B: (R)-2-amino-4-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]-2-metilbutan-1-ol; y Compuesto C: (R)-2-amino-4-[4-(3-benciloxifeniltio)-2-clorofenil]-2-etilbutan-1-ol) se administran diariamente desde el día 0 hasta el día 13 por medio de una sonda nasogástrica. El significado estadístico entre grupos tratados y no tratados se analiza cada día utilizando análisis ANOVA de varianza seguido por comparaciones múltiples de Dunn. En ausencia de tratamiento con el medicamento, los síntomas de la enfermedad (parálisis de la cola y ambas patas traseras) usualmente se desarrollan en el lapso de 8 - 11 días.

Grados clínicos:

1 = pérdida de tonicidad de la cola

2 = debilidad de una o ambas patas traseras, o ataxia suave

3 = ataxia severa o parálisis acompañada de incontinencia urinaria

Como se muestra en la Tabla 1 a continuación, los Compuestos A, B y C conducen a la prevención de los síntomas de la enfermedad cuando se administran en dosis entre 0,1 y 10 mg/kg/día en este modelo.

Tabla 1

Compuesto	Dosis mg/kg por vía oral	Número de animales con EAE/total			Primeros síntomas el día	
		Día 12	Puntaje promedio en el control	Día 14		
Control	-	5/5	severidad = 2,8		9	
Compuesto A	0,1	0/5			3/4	9
	0,3	0/5			1/5	14
	1	0/5		0/5	> 14	
Control	-	5/5	severidad = 3		10	
Compuesto B	1	0/5			0/5	> 14
Compuesto C	1	0/5			0/5	> 14
Severidad = grados clínicos 0 - 3						

Como se muestra en la Figura 1, el Compuesto A previene los síntomas cuando se lo administra en forma oral en

dosis entre 0,1 y 10 mg/kg/día en este modelo.

La Figura 1 muestra el efecto de respuesta a la dosis del Compuesto A sobre la prevención de los síntomas de la enfermedad en el modelo de EAE agudo.

2. Modelo de EAE de Recaída Crónica

5 La EAE de recaída crónica se induce por medio de la inyección de una emulsión de médula espinal de conejillo de Indias en adyuvante completo de Freund en las patas traseras de ratas de Lewis. Se utilizan de seis a diez ratas por grupo y se juzgan diariamente los síntomas somáticos en una escala de 0 - 3. Se registra el número de animales enfermos así como tiempo de inicio de la enfermedad. Se inicia el tratamiento con el compuesto de prueba, por ejemplo un compuesto de la invención, por ejemplo el Compuesto A como se define más arriba, el día 16 (después
10 el primer ataque de la enfermedad) y se continua hasta el día 31. Se analiza el significado estadístico entre grupos tratados y no tratados cada día utilizando análisis ANOVA de la varianza seguido por comparaciones múltiples de Dunn. En ausencia de tratamiento con el fármaco 80 - 100% de las ratas sensibilizadas muestra recaídas clínicas durante los primeros 40 días después de la inmunización.

Grados clínicos:

- 15 1 = pérdida de tonicidad de la cola
- 2 = debilidad de una o ambas patas traseras, o ataxia suave
- 3 = ataxia severa o parálisis acompañada de incontinencia urinaria

Como se muestra en la Figura 2, el Compuesto A previene recaídas clínicas cuando se administra en forma oral en dosis de 0,3 mg/kg/día en el modelo de EAE de recaída crónica. La Figura 2 muestra el efecto del Compuesto A
20 sobre la prevención de los síntomas de la enfermedad en el modelo de EAE crónica.

Se espera que resultados similares obtenidos con el Compuesto A serían observados para los Compuestos B y C.

3. Modelo de EAE Crónico

La inducción de AEA en una rata DA se realiza como lo describen Lorentzen et al, 1995, J. Neuroimmunol.; 63(2): 193 - 205 y Adelman et al, 1995, J. Neuroimmunol.; 63(1): 17 - 27. En resumen, se inmunizan ratas con una mezcla
25 de cerebro de rata DA y rata DA y homogenizado de médula espinal de bovino suplementado con 0,02 µg/ml de proteína MOG de rata recombinante purificada. Se homogeniza la mezcla y luego se mezcla en proporción 1:1 con adyuvante completo de Freund que contiene 4 mg/ml de *M. tuberculosis* H37RA(CFA). Se homogeniza luego la mezcla resultante utilizando un homogenizador Polytron PT3100 (Kinematica, Lucerna, Suiza). Se inyectan luego las
30 ratas en forma subcutánea en la raíz dorsal de la cola con una sola inyección de 200 µl de antígeno/CFA. Se evalúa la enfermedad crónica resultante utilizando una escala numérica de parálisis progresiva: 0, no hay parálisis; 1, pérdida de tonicidad de la cola; 2, debilitamiento de las extremidades posteriores o ataxia; 3, parálisis de las extremidades posteriores con o sin incontinencia urinaria; 4, parálisis de las extremidades posteriores y anteriores; 5, moribundos o muertos. Los resultados clínicos se evalúan en forma diaria, mientras que el peso corporal se determina cada tercer día. En el pico de enfermedad clínica, antes del tratamiento, se disponen grupos de animales
35 de tal manera que los puntajes de la enfermedad clínica sean comparables. El tratamiento de los animales se inicia en el pico clínico de la enfermedad el 12avo día y continua diariamente hasta el 33avo día después de la inmunización (total 22 días). El compuesto de prueba o vehículo (para los grupos de control) se administra diariamente en forma oral.

En este ensayo, el Compuesto A administrado en forma oral en una dosis de 0.3, 0.1 ó 0.03 mg/kg/d inhibe efectivamente la EAE crónica. El análisis estadístico demuestra una reducción significativa en enfermedad clínica en
40 cada dosis del Compuesto A comparado con aquella del grupo vehículo.

Ensayo clínico

Estudios clínicos adecuados son, por ejemplo, estudios doblemente ciegos, aleatorios o de escalamiento de dosis, de etiqueta abierta en pacientes con la esclerosis lateral amiotrófica y uveítis anteriormente mencionadas. Los
45 efectos benéficos sobre estas enfermedades autoinmunes, pueden ser determinados directamente a través de los resultados de estos estudios que son conocidos como tales por una persona capacitada en el arte. Tales estudios pueden ser también adecuados para comparar los efectos de una monoterapia utilizando compuestos de la invención como ingrediente activo y una combinación de tales compuestos con una segunda sustancia medicamentosa.

5 El estado clínico general del paciente es investigado semanalmente por medio de exámenes físicos y de laboratorio. El estado de la enfermedad y los cambios en el progreso de la enfermedad se evalúan cada 2 meses por medio de un examen radiológico (MRI) y de un examen físico. Inicialmente los pacientes reciben tratamiento durante 2 a 6 meses. Después de eso, permanecen en tratamiento durante un tiempo suficiente hasta que su enfermedad no muestre progreso y el fármaco sea tolerado satisfactoriamente.

Principales variables para evaluación: Seguridad (efectos adversos), bioquímica y hematología estándar del suero, imágenes de resonancia magnética (MRI).

10 Las dosis diarias requeridas para la práctica de la presente invención variarán dependiendo, por ejemplo, del compuesto utilizado, del huésped, de la forma de administración y de la severidad de la condición que va a ser tratada. Un rango de dosis diaria preferida es aproximadamente de 0,1 a 100 mg como una dosis única o en dosis divididas. Las dosis diarias adecuadas para los pacientes están en el orden por ejemplo de 0,1 a 50 mg por vía oral. El compuesto se puede administrar por medio de cualquier ruta convencional, en particular por vía enteral, por ejemplo en forma oral, por ejemplo en la forma de tabletas, cápsulas, soluciones para beber, en forma nasal, pulmonar (por inhalación) o en forma parenteral, por ejemplo en la forma de soluciones o suspensiones inyectables. 15 Las formas adecuadas de dosificación unitaria para administración oral incluyen aproximadamente desde 0,1 hasta 30 mg, usualmente de 0,25 hasta 30 mg de ingrediente activo, por ejemplo aproximadamente de 0,1 - 5 mg, junto con uno o más diluyentes o portadores farmacéuticamente aceptables de los mismos.

20 Los compuestos de la invención pueden administrarse por medio de cualquier ruta convencional, en particular, en forma entérica, por ejemplo, en forma oral, por ejemplo, en la forma de tabletas o cápsulas, o en forma parenteral, por ejemplo, en la forma de soluciones o suspensiones inyectables, en forma tópica, por ejemplo, en la forma de lociones, geles, ungüentos o cremas, o en forma nasal o de supositorio. Los derivados de fosfato de los compuestos de la invención se administran preferiblemente en forma parenteral. Las composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable junto con al menos un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable se pueden fabricar en forma convencional mezclando con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable. 25

Los compuestos de la invención se pueden administrar en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, como se indicó anteriormente. Tales sales pueden prepararse en forma convencional y exhiben el mismo grado de actividad que los compuestos libres.

30 Los compuestos de la invención se administran como único ingrediente activo para el tratamiento de los trastornos autoinmunes anteriormente mencionados.

Por lo tanto, en aún un aspecto adicional, se describe:

5. Un método que comprende la administración conjunta, por ejemplo en forma concomitante o en secuencia, de una cantidad terapéuticamente efectiva, no tóxica, de un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos una segunda sustancia medicamentosa.

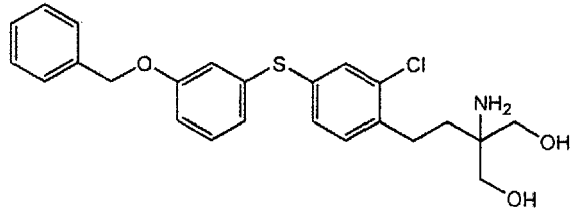
35 6. Una combinación farmacéutica, por ejemplo un kit, que comprende a) un primer agente que es un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y b) al menos una segunda sustancia medicamentosa, por ejemplo como se indicó anteriormente. El kit puede comprender instrucciones para su administración.

40 Los términos "administración conjunta" o "administración combinada" o similares como se los utiliza aquí tienen el propósito de abarcar la administración de los agentes terapéuticos seleccionados a un paciente particular, y pretenden incluir regímenes de tratamiento en los cuales los agentes no son necesariamente administrados por la misma vía de administración o al mismo tiempo.

45 El término "combinación farmacéutica" como se lo utiliza aquí significa un producto que resulta de la mezcla o combinación de más de un ingrediente activo e incluye tanto combinaciones fijas como no fijas de los ingredientes activos. El término "combinación fija" significa que los ingredientes activos, por ejemplo, un compuesto de la invención y una segunda sustancia medicamentosa, se administran ambos a un paciente en forma simultánea en la forma de una entidad única o dosis. El término "combinación no fija" significa que los ingredientes activos, por ejemplo, un compuesto de la invención y una segunda sustancia medicamentosa, son ambas administradas a un paciente como entidades separadas ya sea simultáneamente, al mismo tiempo o en forma secuencial sin límites de tiempo específicos, en donde tal administración proporciona niveles terapéuticamente efectivos de los 2 compuestos en el organismo del paciente. Esto último también aplica a la terapia de coctel, por ejemplo, la administración de 3 o más ingredientes activos. 50

REIVINDICACIONES

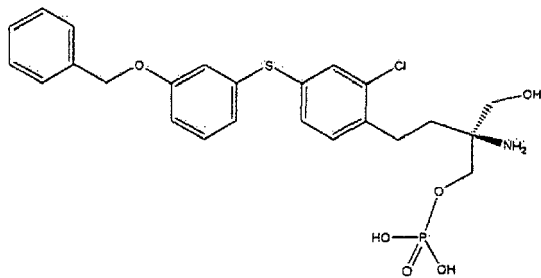
1. Un compuesto de fórmula la,



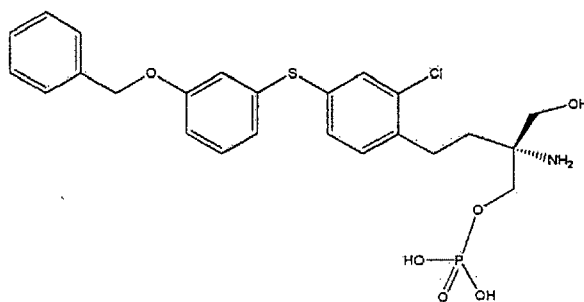
1a

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

5 o un derivado de fosfato del mismo de la fórmula:

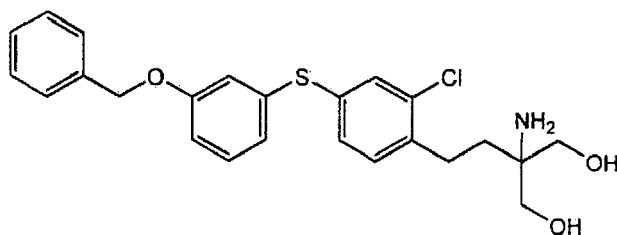


o



10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso como único ingrediente activo en el tratamiento de esclerosis lateral amiotrófica o uveítis.

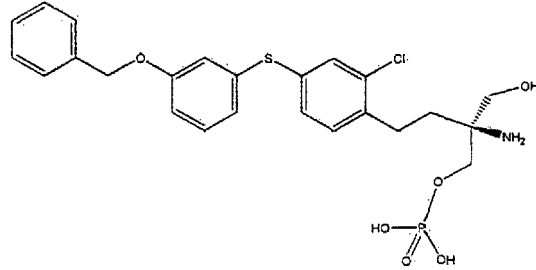
2. Un compuesto para uso según la reivindicación 1, que es un compuesto de fórmula la:



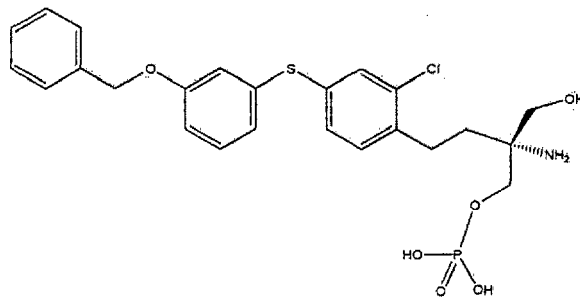
1a

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Un compuesto para uso según la reivindicación 1, que es un compuesto de la fórmula:



o



5

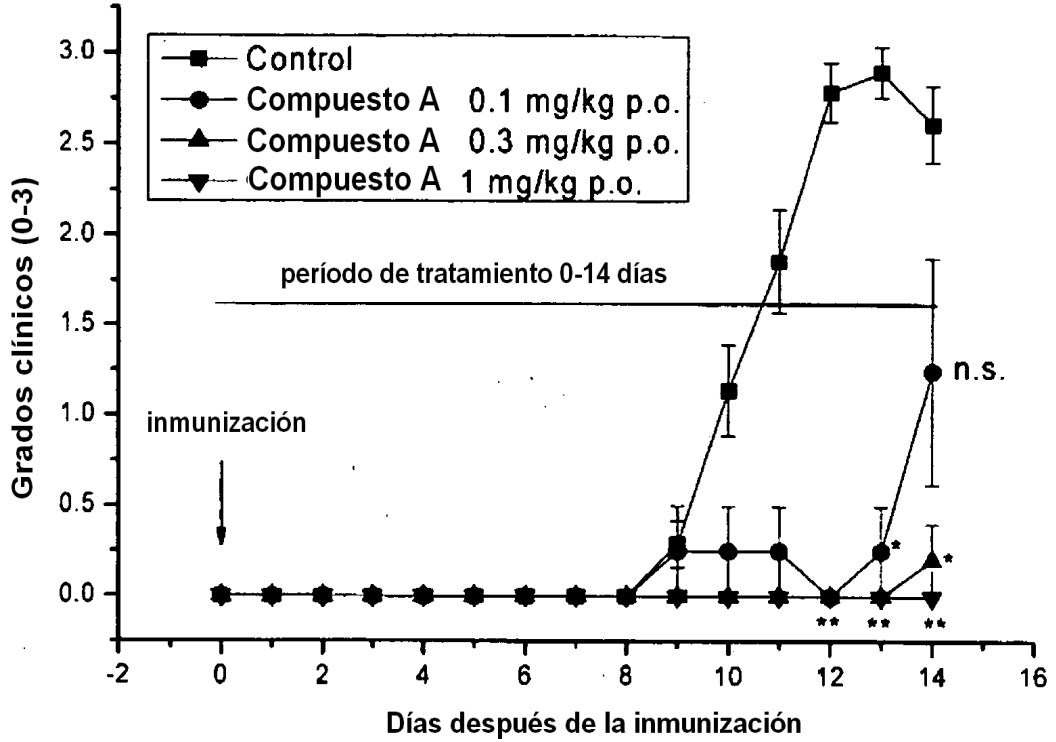
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Un compuesto para uso según la reivindicación 2, en el que el tratamiento es tratamiento de uveítis.

5. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula la o un derivado de fosfato del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como único ingrediente activo, como se define en la reivindicación 1, junto con uno o más diluyentes o portadores farmacéuticamente aceptables de los mismos, para uso en un tratamiento como se define en la reivindicación 1.

10

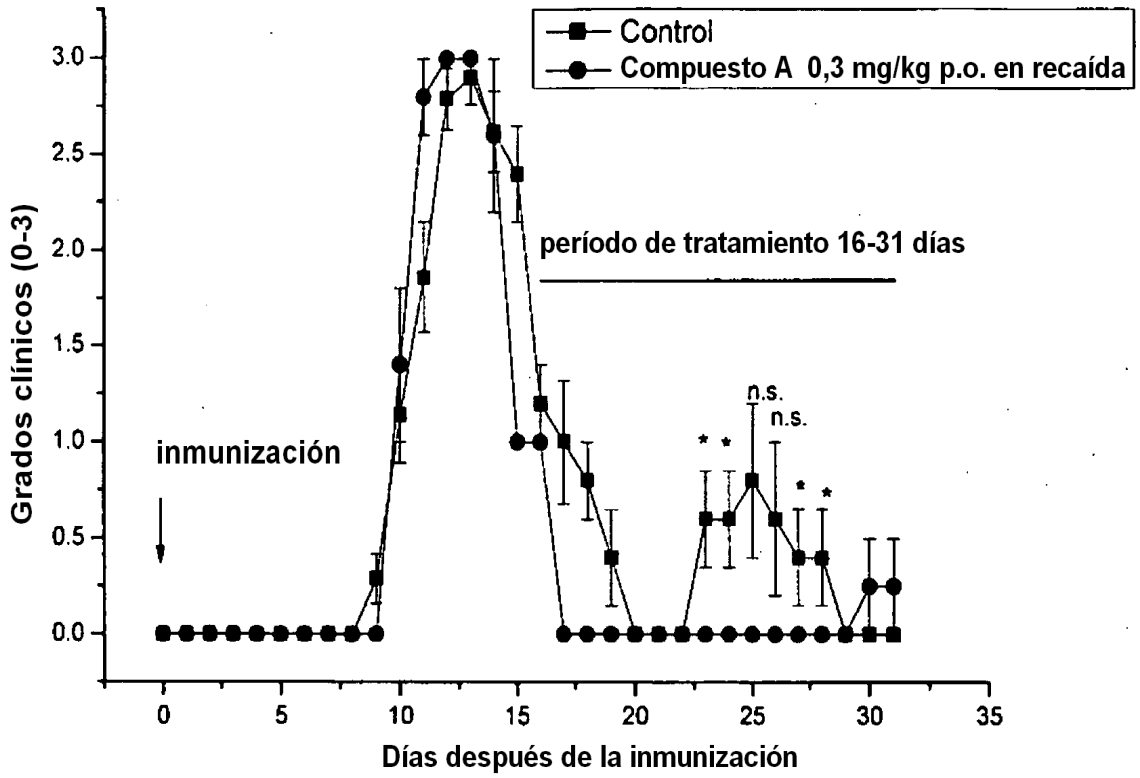
Encefalomiелitis autoinmune experimental aguda en ratas de Lewis
 inmunizadas con tejido de médula espinal de conejillo de Indias



ANOVA no paramétrico de Kruskal-Wallis, seguido por comparación múltiple de Dunn
 * p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001, n.s. no significativo

FIG. 1

Encefalomiелitis autoinmune experimental reincidente crónica en ratas de Lewis
 inmunizados con tejido de médula espinal de conejillo de Indias



ANOVA, seguido por comparación múltiple de Turkey-Kramer
 * p < 0,05, n.s. no significativo

FIG. 2